FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année : 1970 N° 34

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Université)

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FORMES DITES CURABLES DE SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE

A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS PERSONNELLES

par

GHECK Choua

Né le 25 Mai 1938 à OUBONE

INTERNE DES HOPITAUX DE BASSE NORMANDIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 DEC. 1970

PRESIDENT : M. le Professeur J. LHIRONDEL

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542714_0009

Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

DOYEN : M. LE PROFESSEUR J. P O R I N

Professeurs TITULAIRES

MM.	PORIN	Clinique médicale A.
	BONNET	Clinique obstétricale.
	GUIDE	Clinique chirurgicale A.
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B.
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale.
	LE TALAER	Toxicologie.
	L'HIRONDEL	Clinique médicale infantile.
	MARCY	Pharmacodynamie.
	OLIVIER	Clinique médicale B.
	PHELINE	Anatomie.
	POULAIN	Médecine opératoire.
	ROBBA	Pharmacie chimique.
	SAVINI	Pharmacologie.
	VILLEY	Clinique médicale C.

Maîtres de conférence AGREGES

M.M.	BRION	Psychiâtrie.
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie.
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique.
	DAVERNE	Electro-radiologie.
	DESCHAMPS	Dermatologie.
	FABRE	Physiologie.
	FERNANDEZ	Physique médicale.
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GEORGES	Zoologie.
	GUIHARD	Médecine générale.
	IZARD	Histologie et embryologie.
	KOCH	Matière médicale.
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie.
	MORIN	Neurologie.
	PAYS	Chimie analytique.
	PIN	Biochimie médicale.
	POILPRE	Psychiâtrie.
	ROQUES	Chimie organique.
	THERET	Histologie et embryologie.
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique.
	VENEZIA	Pédiâtrie.

A M E S P A R E N T S

En témoignage de mon affection.

A Monsieur le Professeur Jean L'HIRONDEL

Qui nous a initié, avec amour, à la pédiatrie, qui a bien voulu accepter de diriger cette thèse, de nous prêter ses précieux documents personnels, de nous prodiguer de nombreux conseils, et enfin, de la présider.

Qu'il trouve ici, le témoignage de notre profonde gratitude.

A Messieurs les membres du Jury

Monsieur le professeur agrégé GUIHARD

Monsieur le professeur agrégé VENEZIA

Monsieur le professeur agrégé VALLA

En témoignage de la grande qualité d'enseignement dont nous avons bénéficié.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A mon maître

Monsieur le Docteur Claude LEVEQUE

Médecin de l'hôpital de LISIEUX.

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, et qui, avec bienveillance, m'a fait bénéficier de sa grande expérience médicale pendant mon séjour dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LAMBERTZ

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Attaché au Service de Pédiatrie du C.H.U. de Caen.

Qui nous a aidé avec beaucoup de gentillesse et de bienveillance dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et admiration.

A TOUS MES MAITRES

DE

LA FACULTE DE MEDECINE DE

CAEN

A T O U S M E S M A I T R E S D ' I N T E R N A T

D E

L ' H O P I T A L M E M O R I A L

D E

S A I N T - L O

Que leur rigueur intellectuelle dans l'exercice de leur grand art, qu'ils ne cessent de nous transmettre, nous serve d'exemple.

Qu'ils veuillent bien trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et de notre fidèle attachement.

A TOUS MES MAITRES

DE

L'HOPITAL

DE

LISIEUX

A M E S A M I S D ' I N T E R N A T

A T O U S M E S A M I S

Etude des formes dites curables de syndrome hémolytique et urémique

I - Introduction..... p. 3

II - Historique..... p. 5

III - Trois observations : 1ère..... p. 8

2ème..... p. 17

3ème..... p. 25

IV - Etude du syndrome..... p. 45

A) Etiologie..... p. 45

1) Sexe

2) Caractères épidémiques

3) Distribution saisonnière

4) Age

5) Circonstances étiologiques particulières

6) Etiopathogénie

B) Etude clinique et biologique..... p. 47

1) Phase de début

2) Phase d'état

- syndrome hématologique
- syndrome rénal
- tension artérielle
- signes neurologiques

3) Evolution

- évolution immédiate

- évolution ultérieure

4) Traitement

C) Etude de l'hypertension artérielle... p. 62

1) hypertension précoce

2) hypertension secondaire

3) traitement

4) pathogénie de l'hypertension

D) Conclusion..... p. 68

V - Bibliographie..... p. 72

Introduction

Le syndrome hémolytique et urémique est caractérisé par trois ordres de faits :

1) Clinique et biologique

- anémie hémolytique et thrombopénie
- néphropathie urémique
- hypertension artérielle
- signes neurologiques

2) Substratum anatomique :

C'est une microangiopathie thrombotique frappant la jonction artériolo-capillaire. Ces petits vaisseaux présentent une altération de l'endothélium, caractérisée par un gonflement de celui-ci et la présence d'un dépôt fibrinoïde sous-endothélial. Du point de vue anatomique on peut décrire quatre types de syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant :

1) la microangiopathie thrombotique généralisée ou maladie de MOSCHCOWITZ.

2) la microangiopathie thrombotique à localisation rénale exclusive (ROYER, MATHIEU, HABIB).

3) la microangiopathie thrombotique du cortex rénal (syndrome de GASSER).

4) les formes dites curables.

3) Ordre évolutif :

Le syndrome hémolytique et urémique est classiquement toujours mortel.

Les formes dites curables font actuellement l'objet de publications de plus en plus nombreuses. Nous voudrions rapporter trois observations de ce dernier type, en insistant surtout à leur propos sur le problème de l'hypertension artérielle et du devenir de celle-ci.

Historique

En 1925, MOSCHCOWITZ rapportait l'observation d'une jeune fille de 16 ans, morte en 15 jours, après une maladie associant :

- fièvre
- anémie
- écchymoses
- signes neurologiques

Cette maladie porte le nom de Microangiopathie thrombotique ou celui de Purpura thrombotique thrombocytopénique.

En 1936, quatre cas semblables chez l'adulte, rapportés par BAEHR, KLEMPEPER et SCHRIFTIN qui pensent que les thrombi sont d'origine plaquettaire, expliquant ainsi la thrombopénie.

En 1942, ALTSCHULE publie une observation et montre que les lésions sont endothéliales et que les plaquettes s'y précipitent.

En 1946, TROBAUGH et ENGEL individualisent tous les éléments du syndrome de MOSCHCOWITZ.

En 1947, BORNSTEIN et WHILD décrivent cette

affection comme une maladie antigène-anticorps ou secondaire à la libération d'une toxine.

En 1948, SINGER et SHUMWAY font ressortir les différents éléments de la maladie.

En 1950, GORE comptait 16 cas publiés depuis 1925.

En 1952, une néphro-anémie du nourrisson a été signalée pour la première fois par BERNHEIM.
SYMMERS en relevait 34 cas chez l'adulte.

En 1953, J. MARIE décrit un cas.

En 1956, SYMMERS présentait trois nouveaux cas, ce qui portait à 85 le nombre des observations de tous âges relevées dans la littérature.

A partir de 1956, les publications françaises de microangiopathies thrombotiques intéressent surtout les enfants. L'atteinte rénale représente l'élément majeur du tableau clinique.

En 1958, MOZZICONACCI, DREYFUS insistent sur les déformations des hématies et publient des formes curables.

ROYER et MATHIEU démontrent que les formes purement rénales et les microangiopathies thrombotiques sont une forme clinique de la maladie de MOSCHCOWITZ et insiste sur la curabilité de la maladie.

En 1960, KAPLAN et GRUMBACH publient un cas de néphroanémie thrombopénique aigue, dont l'évolution a été favorable. Ce diagnostic a été confirmé par la biopsie rénale.

En 1966, MALLET et LABRUNE rapportent 5 observations.

En 1967, Madame LECLERC, dans sa thèse, a rapporté 14 observations de formes dites curables de syndrome hémolytique et urémique.

O B S E R V A T I O N n° 1

LET Sandrine, née le 24 juin 1968.

Cette enfant, âgée de 13 mois, est adressée le 2 août 1969, dans le Service de Pédiatrie du Professeur L'HIRONDEL par le Docteur MICHELIN pour anémie aigue.

Dans les antécédents récents, on retrouve coup sur coup trois maladies infectieuses : Varicelle en avril 1969, Rubéole en mai 1969 et Rougeole en juin 1969.

Le 30 juillet, l'enfant a présenté une diarrhée avec vomissements sans fièvre, sans otite, pas de maelena, ni de sang dans les vomissements. La diarrhée a rapidement cédé à un traitement symptomatique ; par contre les vomissements persistent.

Le 2 août, la maman trouve son enfant très pâle alors qu'elle avait toujours été colorée jusque là et l'amène consulter son médecin.

L'examen à l'entrée montre une taille à 77 cm, un périmètre cranien à 44 cm, un périmètre thoracique à 45 cm et un poids à 8 090 g, une température normale. Mais l'enfant est très pâle avec décoloration très marquée des conjonctives. On remarque également un discret purpura pétéchial aux 2 jambes. Mais pas d'autres localisations de la tendance hémorragique, pas d'hépatosplénomégalie,, pas d'adénopathie, l'examen de la sphère ORL est normale.

L'examen cardio-vasculaire :

Les bruits sont rapides avec un souffle systolique de pointe en rapport avec l'anémie, une tension artérielle à 11.

L'examen neurologique est négatif.

Pas de signes en foyer, pas de convulsions, l'enfant est parfaitement consciente.

Pas de douleurs articulaires précises, mais l'enfant semble souffrir et hostile à l'examen.

Devant ce tableau d'anémie aigue, les examens complémentaires ont été immédiatement demandés et donnent les résultats suivants :

Une numération globulaire confirme l'anémie à 1,3 millions et 13 000 leucocytes. Une thrombopénie à 150 000, des réticulocytes à 2 % avec anisocytose très importante et Poïkilocytose marquée. La résistance globulaire est un peu diminuée (hémolyse initiale à 5,4 et hémolyse totale à 3,2), les réactions de Coombs sont négatives.

Le taux de Bilirubine à 10 mg/litre

Un ionogramme avec 130 mEq/1 Na +
90,5 mEq/1 Cl -
6,4 mEq/1 K +
2,94 g/1 d'urée.

Enfin, l'examen sommaire des urines montre l'existence de protéïnurie +++ et de glycosurie ++

Hypothèses diagnostiques

1) On élimine rapidement une anémie aiguë par saignement : une anémie si importante devrait correspondre à une perte sanguine importante qui se serait extériorisée rapidement.
Dans notre cas, aucun saignement n'a été constaté.

2) On élimine également une anémie par défaut de fonctionnement médullaire sur l'examen de la moëlle.

3) Reste donc l'hypothèse d'une anémie hémolytique. En sa faveur, la très rapide déglobulisation contre l'absence de réticulocytose, mais la poussée est très récente et la réticulocytose n'a pas eu le temps de se manifester.

Dans le cadre des anémies hémolytiques, on élimine rapidement une maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD et on s'oriente rapidement vers l'hypothèse d'un syndrome hémolytique et urémique, d'autant que l'urée sanguine est élevée.

Un traitement d urgence est entrepris, associant :

- Transfusions, 120 cc de sang frais.
- Héparine : 80 mg par jour soit 10 mg/Kg/24 heures.
- Hémisuccinate d'hydrocortisone : 100 mg/24 heures soit 12 mg/Kg/jour.
- Pénicilline 1 Million par jour.

Le lendemain, nouvelle poussée de déglobulisation avec 2,5 Millions de globules rouges avant une deuxième transfusion de 100 cc de sang et 2,3 Millions après la transfusion faite dans l'après-midi.

L'enfant est toujours pâle, hostile ; le tableau clinique reste inchangé. La diurèse est satisfaisante (320 cc par 24 heures), mais on note une tendance hypertensive à 12,5 de maximum.

Le 4 août :

Le tableau clinique est inchangé mais l enfant est moins pâle. La numération globulaire montre 3 Millions de globules rouges avec 9000 globules blancs, une augmentation rapide de réticulocytes à 6 % et des plaquettes à 220 000.

Le myélogramme montre une érythroblastose importante confirmant les signes de régénération.

L'ionogramme sanguine reste peu perturbé, un sodium bas à 129 mEq., un potassium à 3 3 et une urée qui reste très élevée à 2,55 g/l, et ceci malgré une élimination sodique, potassique et urémique urinaire satisfaisante

La diurèse est toujours normale sans hématurie microscopique.

Le 5 août :

Nouvelle poussée de déglobulisation, l enfant devient très rapidement prostrée et pâle. la numération la confirma avec 2,2 Millions de globules rouges et 10 % de réticulocytes ce qui impose une nouvelle transfusion.

Par ailleurs, on note l'apparition de quelques nouveaux éléments pétéchiaux au niveau des jambes ; le reste du tableau clinique reste inchangé.

Un compte d'Addis confirma l'absence d'hématurie avec 3 900 hématies minute et 1820 leucocytes minute.

Six jours après le début de la maladie

Une quatrième poussée d'hémolyse survient, entraînant une chute des globules rouges à 1,9 Millions qui nécessite une nouvelle transfusion sanguine d'urgence.

Si le syndrome hématologique continue à poser des problèmes sérieux par la persistance de signes d'évolutivité, par contre, le syndrome rénal n'est pas inquiétant puisque l'urée baisse progressivement, le sodium remonte, la diurèse est satisfaisante et l'albuminurie est à l'état de traces.

Le 17 août, soit deux semaines après le début de la maladie :

L'état de l'enfant s'améliore nettement, le chiffre des globules rouges est stable, on envisage alors une biopsie rénale ; l'urographie préalable ne montre aucune anomalie particulière.
Il est à noter que le taux de prothrombine à 90 % au début de l'affection est descendu à 40 %.

Le thromboélastogramme montre une hypercoagulabilité structurale du sang de l'enfant par rapport au sang témoin, avec un taux de fibrinogène normal à 3,52 g/l.

Le 1er Septembre 1969, soit un mois après la maladie .

Une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée ; les fragments sont examinés par le Docteur R. HABIB, que nous remercions, et dont voici le compte rendu histologique :

- Le prélèvement de corticale examiné permet d'étudier environs 80 glomérules. Une cinquantaine d'entre eux présentent des lésions les plus souvent diffuses, respectant parfois une partie des floculus, faites d'un épaississement de la paroi capillaire par un dépôt assez lâche, refoulant ou englobant les cellules endocapillaires, oblitérant parfois la lumière vasculaire, respectant en dehors la membrane basale. Il n'a pas été de thrombose, ni de nécrose fibrinoïde. Cette altération des parois ne s'accompagne d'aucune prolifération cellulaire

Les autres glomérules sont soit normaux, soit le siège d'une discrète prolifération endocapillaire avec accentuation du tissu intercapillaire

Les artérioles pré-glomérulaires ont une paroi musculaire épaisse.
Les artères inter-lobulaires et arquées sont normales.
De nombreux groupes tubulaires sont normaux, d'autres sont atrophiques, bordés par un épithélium aplati, parfois entourés d'une vitrée épaisse.
Quelques uns sont dilatés, contiennent des cylindres hyalins.

Il existe une fibrose intersticielle diffuse modérée.

En conclusion :

Microangiopathie thrombotique avec atteinte de plus de la moitié des glomérules.

Le 15 septembre, soit six semaines après le début de la maladie, l'enfant quitte le service ; le dernier bilan clinique et biologique donne des résultats pratiquement normaux :

- bilan clinique : état général de l'enfant satisfaisant, la tension artérielle est normale à 10.

- bilan biologique : - 3,9 Millions d'hématies
  - 7000 leucocytes
  - 360 000 plaquettes

  un ionogramma sanguin avec 134 mEq de sodium
  - 3,7 mEq de potassium
  - 102 mEq de chlorures
  - urée normale à 0,27 g/l.

  et un compte d'Addis avec
  3500 H.M.
  300 L.M.

Il existe enfin, un élément discutable, la clearance corrigée de la créatinine: 17 ml/mn.

Au total,

Il s'agit d'un syndrome hémolytique et urémique typique comportant :

- 4 poussées d'hémolyse

- un syndrome urinaire au départ inquiétant. Mais l'urée a rapidement baissé ; il n'y a jamais eu d'hématurie ni macroscopique ni microscopique.
  La diurèse a toujours été satisfaisante.
- De plus on n'a pas observé de signes neurologiques.
- Ni de poussées hypertensives importantes et durables.

Il s'agit sans doute d'une forme curable.

Le traitement a consisté en l'administration :

- de l'héparine, 80 mg par jour, pendant 20 jours (soit 10 mg/Kg/24 heures)
- de l'hémisuccinate d'hydrocortisone en perfusion veineuse, 100 mg le premier jour, puis 25 mg pendant 20 jours
- de la pénicilline, 1 Million d unités par 24 heures et pendant un mois.
- et des transfusions de sang frais à la demande.

L évolution ultérieure est régulièrement suivie par le Docteur MICHELIN, qui a eu l'obligeance de nous communiquer les derniers résultats.

L'enfant a été revue le 4 octobre 1969, en décembre 1969 et en mars 1970 toujours en parfait état général

et avec un examen clinique et une tension artérielle normaux.

O B S E R V A T I O N N° 2

Enfant DUF Patrick, né le 5 avril 1961, adressé le 11 avril 1968, à l'âge de 7 ans, dans le service de Pédiatrie du Docteur LEVEQUE pour toux et hématurie.

Dans les antécédents, on ne trouve rien de particulier, les parents sont bien portants, ainsi que les deux soeurs. L'enfant est né à terme à la suite d'une grossesse et d'un accouchement normaux et a crié aussitôt. Il a été vacciné correctement contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et la variole.

L'histoire de la maladie commence vers le 4 avril 1968 par des quintes de toux d'allure coqueluchoïde sans élévation de la température.

Quatre jours après, l'entourage est frappé par la pâleur de l'enfant et par les urines qui sont franchement hématuriques.

Le médecin traitant, Docteur LEGRAND, l'examine et demande un premier bilan qui montre une anémie à 3 millions de globules rouges avec 57 % d'hémoglobine, 15 400 leucocytes dont 62 % de polyneutrophile, une V.S à 33, une hématurie macroscopique, une urée à 0,40 g/l. L'enfant est alors adressé dans le service du docteur LEVEQUE.

Dans le service

A l entrée, l'enfant pèse 24 Kgs, mesure 120 cm,

- A l'examen, on est d'emblée frappé par l'association de trois syndrômes :

1° - Une pâleur intense avec ictère généralisé et franc, sans hépatosplénomégalie ni adénopathie. La numération globulaire confirme l'anémie à 2,2 millions avec 36 % d'hémoglobine.
Une anisocytose importante et poïkilocytose marquée

2° - Un tableau de néphropathie hématurique traduit par

des urines rouges,
une protéinurie à 5,70 g/l
une urée sanguine à 2,17 g/l

Mais la diurèse est normale, 1200 ml/24 h. pas d'oedème, pas de fièvre. Une tension artérielle à 10-6

3° - Une thrombopénie à 60 000 plaquettes en absence de purpura

Le temps de saignement est allongé à 20 minutes. Le temps de coagulation est normal à 10 mn

L'examen neurologique est normal, pas de convulsion, pas de signe en foyer, pas de raideur méningée.

L'examen cardiovasculaire ne montre rien de particulier en dehors d'une tachycardie.

L'examen pulmonaire tant clinique que radiologique est normal

L'examen O.R.L. est négatif.

Le reste des examens complémentaires montre

- 15 200 leucocytes avec 70 % de polyneutrophiles,
  V S 34-76

On note la présence de cellules jeunes : myélocytes et hématies nucléées, un taux de réticulocytes à 29 o/oo, une résistance globulaire très discrètement diminuée.

En effet, l'hémolyse initiale commence à 5 % et l hémolyse totale à 2.4 %

- la bilirubine est modérément augmentée à 36 mg/l avec Bilirubine conjuguée à 14 mg/l et bilirubine libre 22 mg/l.

Il n'existe ni sels ni pigments dans les urines. L électrophorèse des protides, le cholestérol et l'ionogramme sanguins sont strictement normaux.

Le taux de prothrombine est à 70 %.

Le taux des antistryptolysines O est normal : 240 unités

Le culot urinaire montre 5 à 10 hématies et 10 à 20 leucocytes par champ, de très nombreux cylindres granuleux et cellules épithéliales.

L'uroculture isolé des colonies d entérocoques.

Le prélèvement de gorge montre l'existence de streptocoques β hémolytiques.

Enfin, il existe une érythroblastose importante au myélogramme.

Devant ce syndrôme de néphro-anémie, on envisage le diagnostic de syndrôme hémolytique et urémique

Traitement

Le traitement comporte au total de 800 ml de liquide réparti en 500 ml de sérum glucosé isotonique permettant la perfusion de 5 millions de Pénicilline et un flacon de 300 cc de sang déplasmatisé.

Evolution

L'enfant reste toujours pâle, l'anémie n'est pas réparée malgré les transfusions.

Une nouvelle poussée de déglobulisation a baissé le nombre de globules rouges à 2,1 millions cinq jours après le début de la maladie.

Par contre, le syndrôme rénal est amélioré

- la diurèse se maintient toujours entre 750 ml et 1200 ml par jour,

- l'urémie diminue progressivement atteignant 0,85 g/l une semaine après le début de la maladie,

- l'hématurie reste cliniquement évidente,

- l'albuminurie diminue lentement à 4,50 g/l,

- la tension artérielle oscille entre 11 et 14 pour la maxima, et 5 à 6 pour la minima.

Le nombre des plaquettes augmente rapidement d'une façon appréciable atteignant le 16 avril le chiffre de 176 000 ; le temps de saignement est devenu normal à 5 mn 30.

En raison de l'évolutivité de l'anémie et de sa résistance à des transfusions répétées, on décide de transférer l'enfant dans le service du Professeur ROYER

Le 20 avril, soit au 16ème jour de la maladie,

Dans le service du Professeur ROYER,

A l'entrée, l'enfant est en bon état général, mesure 120 cm, pèse 23 Kg 200, âge réel 7 ans.

Il existe une légère pâleur, mais aucune éruption cutanée. La tension artérielle est normale à 10/6.

Examen neurologique normal - diurèse normale - pas d'oedème.

Les examens complémentaires montrent

4 millions de globules rouges avec 11 g 7 d'hémoglobine et 0,7 % de réticulocytes.

Au cours de l'hospitalisation, le nombre des globules rouges diminuera à 3,2 millions, sans augmentation de la bilirubine et sans diminution du taux des plaquettes qui reste autour de 270 000.

La moelle étant riche (29 % de normoblastes), on considère qu'il n'y a pas d'éléments suffisants pour le diagnostic de rechute d'hémolyse et qu'il existe une régénération médullaire devenue appréciable en raison de l'atténuation sinon la disparition de l'insuffisance rénale.

- le fer sérique à 140 g %
- l'urée sanguine passe de 0,60 à 0,48 g par litre avec un ionogramme plasmatique normal.

- la diurèse est autour de 900 ml par jour,
- débit hématies minute 5472
  débit leucocytes minute 2016
- absence de protéinurie
- concentration urinaire à 1030 (à maxima)
- urographie intra-veineuse normale.

La biopsie rénale montre un aspect caractéristique de microangiopathie thrombotique.

La moitié des glomérules présente une atteinte des parois capillaires, épaissies par un dépôt clair sous endothélial en refoulant les cellules endothéales.

Les lésions sont plus discrètes sur les autres glomérules caractérisées par une discrète hypercellularité endocapillaire.

Dépôt hyalin dans les espaces intercapillaires et quelques parois épaissies par place.

Rares travées de fibrose interstitielle

Tubes rarement modifiés - Les vaisseaux sont peu touchés dans l'ensemble.

Quelques artérioles cependant présentent l'aspect caractéristique avec gonflement de la zone sous-endothéliale.

Conclusion

- Microangiopathie thrombotique à évolution favorable.
- l'enfant n'a pas été traité par l'Héparine.
- l'importance des lésions histologiques contraste un peu avec l'évolution immédiate

- l'absence de thrombopénie, une bilirubinémie normale ont fait écarter l'hypothèse d'une rechute d'hémolyse.

- la surveillance hématologique est nécessaire.

Le 22 mai 1968

Revu par le Docteur LEVEQUE :

- l'enfant est en bon état général, pèse 23 Kg 700.
On note une pâleur discrète ; la tension artérielle est normale 11/5.

- pas d'éruption cutanée, pas de splénohépatomégalie, pas d'adénopathie.

- l'examen cardiopulmonaire est normal,

- pas de signes neurologiques, pas d'oedème.
La diurèse est normale.

Les examens complémentaires montrent :

- 3,8 millions de globules rouges avec 73 % d'hémoglobine,
- 8500 leucocytes avec 63% de polyneutrophiles;
- V.S. 10-25.

Le nombre des plaquettes est à 260 000.
L'urée sanguine diminue progressivement passant de 0,48 à 0,32 g par litre.
Pas de protéinurie.
Rares hématies dans les urines.

Le 8 juillet 1968, soit trois mois après le début de la maladie.

L'enfant est en parfait état général.
La tension artérielle est normale.
Les examens complémentaires sont normaux.

Le 5 août 1968

Revu en excellent état général.
Tension artérielle 11/7.
Examens complémentaires normaux.

L'enfant est considéré comme guéri

Depuis l'enfant est suivi régulièrement par son médecin traitant.

Le 26 août 1970

Lors de la dernière consultation du Docteur LEVEQUE, l'enfant était toujours en parfait état avec un examen clinique et une tension artérielle normaux.

CONCLUSION

Enfant de 9 ans et demi, qui a fait à l'âge de 7 ans, un syndrôme hémolytique et urémique confirmé par biopsie rénale trois semaines après le début de la maladie, traité par transfusion et antibiotiques sans héparine.

Evolution depuis 2 ans et demi avec un développement staturo-pondéral satisfaisant, sans hypertension, sans signe neurologique.

O B S E R V A T I O N N° 3

L'enfant Laure V..., née le 19 novembre 1959, à terme et pesant 4,770 Kg., entre le 26 mai 1960 dans le Service de Pédiatrie du Professeur L'HIRONDEL. Elle est alors âgée de six mois et pèse 8 Kg.

Les antécédents personnels ne comportent pas de manifestations pathologiques. La mère souffre d'une néphrite chronique.

Le 26 mai 1960, l'enfant est hospitalisée pour une pâleur intense associée à des troubles digestifs.

Le début de la maladie remonte au 24 mai
Il a été marqué par des vomissements et de la diarrhée
Les vomissements sont abondants et répétés. Le médecin traitant institue un régime et une thérapeutique anti-infectieuse et sédative.

Le 25 mai, la température est à 38°5 ; les troubles digestifs semblent s'amender sous l'influence du traitement.

Le 26 mai, brutalement, apparaît une pâleur impressionnante qui motive l'hospitalisation.

A 20 heures, l'enfant est à l hôpital , elle est très pâle et semble souffrir. La température est à 38°5

Cette observation, qui a déjà fait l objet de la thèse de Monsieur DARIDON, dans le service de Monsieur le Professeur L'HIRONDEL.

Il n'y a pas de signes de déshydratation. L'examen général ne montre aucune lésion évidente. L'examen cardio-vasculaire est normal. Il existe une tachycardie relative, mais on ne trouve aucun souffle cardiaque. La palpation de l'abdomen est particulièrement douloureuse et arrache des cris plaintifs. Les selles sont liquides, fréquentes, de couleur jaune-ocre.

Au terme de cet examen, il n'est trouvé aucune étiologie à cette pâleur.

Le 27 mai, des ecchymoses et des hématomes font leur apparition :

- un hématome dans la région péri- et sous-ombilicale formant une tumeur un peu molle, profonde, donnant à ce niveau une teinte bleutée aux téguments. La forme de cet hématome évoque un lacis veineux, mais la vitropression montre une persistance de la coloration.

- autour de cet hématome, on remarque cinq pétéchies très nettes.

- au niveau du crâne, dans la région pariétale gauche et près du vertex, à droite, on remarque deux bosses fluctuantes simulant un céphalome, car elles ne débordent pas les sutures.

Ces manifestations hémorragiques cutanées seront les seules et persisteront trois semaines.

L'examen cardio-vasculaire montre une tachycardie à 120. Les bruits du coeur sont bien frappés. Le foie et la rate sont normaux.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants .

1°) La numération globulaire et la formule leucocytaire :

- Hématies . 3 200 000
- Globules blancs : 10 400
- Plaquettes : 71 000
- Taux de l'hémoglobine : 44 %
- Valeur globulaire : 0,67
- Polynucléaires neutrophiles : 53 %
- Polynucléaires éosinophiles : 1 %
- Polynucléaires basophiles : 0 %
- Lymphocytes : 30 %
- Grands lymphocytes : 14 %
- Monocytes : 1 %
- Myélocytes : 1 %
- Hématies nucléées : 2 % de G.B.
- Poïkilocytose et anisocytose importantes.

2°) Le myélogramme .

- Myéloblastes : 1 %
- Promyélocytes : 3 %
- Myéloblastes neutro : 16 %
  " éosino : 2 %
  " baso : 0 %
- Lymphocytes : 10 %

- Grands lymphocytes : 3 %
- Monocytes : 1 %
- Erythroblastes basophiles : 13 %
  " polychromatophiles : 10 %
  " acidophiles : 11 %
- Plasmocytes : 1 %

3°) Etude de l'hémostase :

- Temps de saignement supérieur à 17'
- Temps de coagulation normal
- Signe du lacet +++

Le diagnostic alors porté est celui de purpura thrombopénique aigu.

Le 28 mai, une hématurie importante fait son apparition. L'examen des urines montre de nombreuses hématies, d'assez nombreux cylindres granuleux, des cellules épithéliales et des polynucléaires en très grand nombre.

Le 29 mai, une transfusion transtibiale de 100 cm3 est pratiquée, qui n'améliore en rien l'état de l'enfant qui reste pâle et légèrement polypnéique.

Le 30 mai, aggravation progressive de l'état général et déshydratation importante.

Le 31 mai, l'enfant vomit, mais garde une grande majorité de ses biberons. L'état général s'aggrave, l'enfant a perdu 200 gr.. Il est prescrit du Cortancyl à la dose de 25 mgr. par jour.

Le 3 juin, la numération formule sanguine met en évidence l'aggravation de l'anémie :

- Globules rouges : 2 000 000
- Globules blancs : 8 100
- Taux d'hémoglobine : 40 %
- Réticulocytes : 35 %
- Valeur globulaire : 1
- Plaquettes : 125 000
- Polynucléaires neutrophiles : 63 %
- " éosinophiles : 0 %
- " basophiles : 0 %
- Lymphocytes : 24 %
- Grands lymphocytes : 11 %
- Monocytes : 1 %
- Myélocytes : 1 %
- Hématies nucléées : 5 % de G.B.
- Anisocytose très importante.
- Poïkilocytose marquée.

La bilirubinémie totale est de 12,4 mg.o/oo, soit 11 mg. de bilirubine indirecte et 1,4 mg. de bilirubine directe.

Le fer sérique est de 195 γ %

L'urobilinurie est faible.

Les réactions de Coombs directe et indirecte sont négatives.

Dès lors, le diagnostic de Microangiopathie thrombotique est évoqué devant :

- l'association simultanée de :

- l'anémie hémolytique,
- la thrombopénie et le purpura,
- la non amélioration de l'anémie par les transfusions.

- l'atteinte rénale.

E V O L U T I O N

L'évolution sera émaillée des accidents les plus graves.

La fièvre, qui a accompagné les premiers symptômes de la maladie, n'a duré que trois jours. Cette fièvre était peu élevée : 38°5. Puis, l'enfant est restée apyrétique tout au cours de l'évolution, hormis 48 heures après la première transfusion où la température a atteint 38°6 le 6 juin.

Les autres transfusions ne seront pas suivies d'une telle ascension thermique.

L'anémie : la numération globulaire initiale montre une anémie à 3 200 000 globules rouges, le 28 mai. Cette anémie s'est aggravée à 2 000 000 de globules rouges le 3 juin. C'est à cette période qu'elle est la plus importante. Les transfusions sanguines n'amélioreront pas cette anémie et la numération globulaire restera en plateau aux alentours de 2 400 000 et 2 800 000 globules rouges jusqu'en août. Puis une amélioration se fera sentir et, en novembre, les globules rouges seront à 4 400 000.

Cette anémie s'est accompagnée d'une réticulocytose sanguine très importante qui a atteint 35 % le 3 juin, pour n'être plus que de 1 % le 12 juillet. Les hématies nucléées étaient aussi en assez forte proportion, le maximum se situant le 10 juin, où il a atteint 6 % de globules blancs.

La poïkilocytose et l'anisocytose sont restées très marquées jusqu'au 24 août, pour disparaître ensuite.

La formule leucocytaire montre la présence de myélocytes dans le sang circulant : 1 % jusqu'au 10 juin.

La thrombopénie a été d'emblée maximum le 28 mai : 71 000 plaquettes. Celle-ci est restée importante, aux alentours de 130 000 plaquettes jusqu'au 12 juillet ; puis une amélioration sensible s'est amorcée et, en novembre, la numération montrait 220 000 plaquettes.

Pour étudier cette anémie hémolytique, nous avons recherché quelle était la résistance globulaire. Les résultats sont normaux.

Des recherches plus particulières ont été effectuées. Les réactions de Coombs direct et indirect ont été effectuées à plusieurs reprises et sont toujours restées négatives, de même la recherche des agglutinines froides et du pouvoir capillarotoxique du sérum.

Les recherches des cellules de Hargraves et de rosettes caractéristiques sont demeurées infructueuses.

L'ATTEINTE RENALE :

Ce sont les accidents rénaux qui, par leur gravité, ont dominé de loin l'évolution de la maladie.

Le 28 mai, soit deux jours après l'apparition de la pâleur, les urines sont hémorragiques.
Leur examen montre de nombreuses hématies, d'assez nombreux cylindres granuleux, des cellules épithéliales

et des polynucléaires en très grand nombre. Cette hématurie ne sera accompagnée, dans les premiers jours, d'aucune baisse de la diurèse ; mais, le 7 juin, une oligurie s'installe. Cette oligurie n'est pas mesurée. Le 8 juin, l'oligurie est plus importante.

Le bilan humoral fait à ce jour montre de graves perturbations :

Urée	2,04 g/l
Glucose	1,16 g/l
Protides	51 g/l
Sodium	3,70 g/l. soit 160 mEq/l.
Potassium	160 mg/l. soit 4,1 mEq/l.
Ionogramme	336 mosM/l.

L'enfant est alors perfusé et reçoit, en 24 heures, 750 cm3 de liquides par voie intra-veineuse.

Le 9 juin, la diurèse atteint 140 cm3. L'albuminurie est de 1,76 gr. par 24 heures. La concentration de l'urée dans l'urine est de 18,91 gr. par litre, soit une élimination de 2,6 gr. par 24 heures.
L'ionogramme fait à ce jour montre :

Urée	1,62 g/l
Protides	51 g/l.
Sodium	3,30 g/l soit 139,1 mEq/l.
Potassium	170 mgr/l. soit 4,3 mEq/l.
Ionogramme	302 mosM/l.

L'enfant reçoit en perfusions veineuses 500 cm3 de liquide, dont 250 cm3 de sérum glucosé hypertonique et 250 cm3 de glucosé isotonique.

Le 10 juin, la diurèse atteint 225 cm3 ; l'ionogramme fait ce jour montre :

Urée	1,25 g/l.	
Protides	50 g/l.	
Sodium	3,20 g/l.	Soit 139,1 mEq/l.
Potassium	195 mg/l.	soit 3,4 mEq/l.

Le 11 juin, apparaissent des oedèmes très importants. Ces oedèmes sont localisés aux membres inférieurs et à la face.

En même temps, on constate que la langue est sèche. L'électrocardiogramme ne montre aucun signe de dyskaliémie.

L'axe électrique est très dévié à droite, la tachycardie sinusale.

Le dosage de la kaliémie, fait en même temps que l'électrocardiogramme montre une kaliémie à 220 mg/l., soit 5,5 mEq/l.

On réduit le volume de liquides.

L'après-midi, l'enfant est prise de vomissements noirâtres, refuse toute alimentation. La diurèse est de 270 cm3. Les urines ont un aspect beaucoup plus clair que les précédentes.

La diurèse augmente jusqu'au 13 juin, où elle atteint 380 cm3.

A partir du 13 juin, on assiste à une période où la diurèse est faible, où elle subit des variations journalières importantes. Cette oligurie confinera à l'anurie totale le 1er juillet 1960. Durant cette période, l'albuminurie journalière oscille entre 0,65 gr. et 1,20 gr. par jour. La tension artérielle se maintient élevée, autour de 17-10. Les oedèmes sont très importants.

L'électrophorèse des protéines sériques montrent une hypergammaglobulinémie

Protéines totales	47 g/1000
Albumine	32 %
Globulines alpha 1	7 %
" alpha 2	15 %
" bêta	16 %
" gamma	30 %
Rapport A/G = 0,47	

Le 1er juillet, les oedèmes sont très importants, le visage est pâle et bouffi, les vomissements sont de plus en plus fréquents, mais l'appétit semble conservé : l'enfant se jette sur ses biberons.

La palpation de l'abdomen est particulièrement douloureuse. A 12 heures, la tension artérielle est 19-10.

A 14 heures 30, apparition de mouvements convulsifs des extrémités et d'un nystagmus horizontal spontané. La tension artérielle est à 17-8, le pouls à 160.

A 15 heures 45, hémiplégie droite proportionnelle avec strabisme interne gauche et paralysie faciale droite.

Il apparaît brutalement une éruption chaude, rouge, au membre supérieur droit et sur l'hémiface droite. Cette éruption a été très fugace. On ne trouve aucun signe d'oedème pulmonaire.

A 16 heures, l'enfant sombre dans le coma.

La diurèse sera de 30 cm3. Les urines ont été émises avant six heures du matin. Après : anurie totale.

Le 2 juillet, l'enfant est dans le coma, l'hémiplégie droite demeure. La tachycardie est importante : le pouls est à 168/mn. Une hépatomégalie est constatée ; le foie déborde de 5 cm. le bord inférieur du gril costal.

La tension artérielle, qui était à 19-10, baissera progressivement dans la journée à 13-6 sous l'influence du traitement : Népressol, Réserpine. L'anurie est totale.

Le 3 juillet, apparition de convulsions localisées à la région péribuccale, mais l'enfant semble sortir peu à peu du coma. Elle boit quelques gouttes d'eau sans les vomir. La tension artérielle se maintient aux alentours de 15-8. Quelques gouttes d'urine sont émises.

Le 5 juillet, l'enfant mâchonne très souvent et le membre supérieur droit est animé d'un petit tremblement aigu continu, surtout localisé à la main. L'hémiplégie droite demeure. Les oedèmes sont considérables. Les bruits du coeur sont réguliers, 144 pulsations par minute Le foie déborde de 1,5 cm le rebord du gill costal. La bouche et la langue sont humides. La diurèse semble reprendre, mais elle n'est pas mesurée.

Le 6 juillet, on note une légère amélioration de l'état général. L'enfant ouvre les yeux et semble suivre du regard les objets environnants. La respiration est normale. On recueille 150 cm3 d'urine entre 18 heures et 24 heures. La concentration de l'urée dans l'urine est de 4,28 g/l. L'albuminurie est de 0,6 gr. dans les 150 cm3 d'urine. La tension artérielle se maintient aux environs de 14-6, malgré un à-coup hypertensif à 17-9 à 11 heures.

Le 7 juillet, la tension artérielle reste stable à 126. On assiste à une crise polyurique relative : l'enfant urine en 24 heures 380 cm3. Les oedèmes disparaissent rapidement, la bouche demeure humide. Le pouls est bien frappé, à 108 par minute. Les examens sanguins montrent un équilibre ionique satisfaisant, hormis une hypoprotidémie à 32 gr./l.

Protides	32 gr/l.
Sodium	3,20 gr/l., soit 139 mEq/l.
Potassium	185 mg./l., soit 4,7 mEq/l.
Urée	0,38 gr/l.
Ionogramme	295 mosM/l.

Dans les urines on note une pyurie importante. L'examen bactériologique met en évidence la présence de staphylocoques. Cette pyurie est probablement due à la sonde vésicale à demeure.

Le 8 juillet, l'amélioration de l'état général est évidente. Les oedèmes diminuent. La tension artérielle

se maintient aux environs de 12-6.

L'enfant sort progressivement de son coma, garde les yeux grands ouverts. On constate toujours la paralysie du nerf moteur oculaire externe gauche. Par contre, la paralysie faciale droite a disparu, de même que l'hémiplégie. L'enfant ne suit guère du regard les objets en mouvement.

La diurèse est de 140 cm3.

Le 9 juillet; l'amélioration continue et se poursuivra désormais jusqu'à la guérison. La diurèse est alors satisfaisante, la tension artérielle aux alentours de 9-5.

Cette période de guérison durera jusqu'en septembre 1960.

Pendant ce temps, une urographie intra-veineuse sera faite et montrera des cavités rénales normales.

Une ponction-biopsie rénale sera pratiquée. L'examen anatomo-pathologique montrera des lésions complexes, portant en particulier sur les épithéliums des néphrons atteints de néphrite épithéliale aiguë avec nombreux cylindres de dégénérescence cellulaire diverse.
Les glomérules sont également atteints et il semble bien que l'un d'eux présente de petites thromboses des anses capillaires parfaitement homologables aux lésions rencontrées dans les cas de microangiopathie thrombotique.

Un autre glomérule présente un début d'organisation avec constitution de synéchies.

Les lésions sont en faveur du syndrôme de Moschcowitz Malheureusement, le prélèvement est de très petite taille et doit inciter à une certaine prudence diagnostique.

L'enfant sort du service le 10 septembre 1960. Elle est alors âgée de 10 mois . Son état général est satisfaisant. Elle pèse 8 Kg 800 ; sa taille est de 0,70 M. L'enfant est gaie, sourit spontanément, joue avec ses poupées. Elle ne se tient pas assise. Elle mange bien à la cuiller et mâche ses aliments.

A l'examen, on ne trouve pas de déficit moteur. Seule, persiste une paralysie du muscle oculaire externe gauche et une hypotonie généralisée. La fontanelle se referme normalement. L'enfant a cinq dents.

L'examen général est entièrement normal ; la tension artérielle est à 9-5.

Les examens alors pratiqués montrent des protides totaux à 76 gr/l. L'électrophorèse de ces protides est la suivante :

Albumine	44 %
Globuline alpha 1	5 %
" alpha 2	13 %
" bêta	15 %
" gamma	25 %

Rapport A/G = 0,78

L'ionogramme est parfaitement normal :

Urée 0,41 gr/l.

Sodium 3,10 gr/l. ou 134 mEq/l.

Potassium 220 mgr/l. ou 515 mEq/l.

Ionogramme 287 mosM/l.

La numération et formule sanguine montre une réparation de l'anémie et de la thrombopénie .

Globules rouges	4 200 000
Globules blancs	7 800
Polynucléaires neutrophiles	55 %
" éosinophiles	0 %
" basophiles	0 %
Lymphocytes	25 %
Grands lymphocytes	19 %
Monocytes	1 %
Anisocytoses et poïkilocytose	nulles
Hématies nucléées	1/200 G.B.
Plaquettes	180 000

L'examen des urines est normal ; l'albuminurie est nulle. Il n'existe plus de pyurie.

EVOLUTION ULTERIEURE

Le 12 novembre 1960, l'enfant est ramenée à l'hôpital pour hypertension artérielle à 17-10.

Elle pèse 10 Kg., ne s'amuse pas avec ses jouets, est triste, sourit peu, ne s'assoit pas d'elle-même dans son lit. Elle garde son strabisme interne gauche.

Les examens alors pratiqués donnent les résultats suivants :

Urée	0,35 gr./1.
Chlore plasmatique	5,85 gr. en ClNa/1.
	3,55 gr. en Cl/1.
Protides	70 gr./1.
Sodium	3,10 gr./1. soit 134,7 mEq/1.
Potassium	210 mgr./1. soit 5,3 mEq/1.
Pression osmotique	287 mosM/1.
CO2 total	56 volumes
Réserve alcaline	53,5 volumes

Numération et formule sanguine :

Globules rouges	4 400 000
Globules blancs	9 100
Plaquettes	220 000
Taux de l'hémoglobine	84 %

Valeur globulaire 0,96

Formule leucocytaire .

Polynucléaires neutro	52 %
" éosino	1 %
" baso	0 %
Lymphocytes	25 %
Grands lymphocytes	21 %
Monocytes	1 %

Anisocytose et poïkilocytose sont nulles.

Hématies nucléées 1 pour 200 G.B.

Les urines sont stériles. L'albuminurie est nulle.

Pendant ce séjour à l'hôpital, la tension artérielle a atteint 21-10 le 14 novembre 1960, pour revenir à 9-6 le 29 novembre, et cela sans aucun traitement.

En novembre 1961, l'enfant se développe normalement, mais garde une hypertension instable. Pendant ces périodes où la tension artérielle s'élève aux alentours de 14, une prise de poids de 200 à 300 gr. est constante, de même qu'une albuminurie transitoire modérée.

Le 8 avril 1962, l'enfant revient à l'hôpital pour convulsions uniquement localisées au membre supérieur droit. Ces convulsions s'étendent à tout l'hémicorps droit, puis se généralisent rapidement. La tension artérielle pendant cette crise est à 24.

L'examen des urines prélevées par sondage montre une albuminurie massive.

Rapidement, sous l'influence du traitement, la tension artérielle revient à 14. Acette période convulsive, fait suite un coma profond.

Le 9 avril, l'enfant reprend conscience. Il n'existe pas de déficit post-critique. Mais, la tension artérielle reste élevée à 13-8. Cette hypertension est rebelle à la thérapeutique Réserpine-Apressoline.

Les examens alors pratiqués ne sont pas en faveur d'une rechute de la maladie, mais d'un accident neurologique secondaire à la poussée hypertensive :

La numération et formule sanguine :

G.R.	5 500 000	
G.B.	8 700	
Plaquettes	208 000	
Hémoglobine	16 g/100 cm3 de sang	
Polynucléaires	neutrophiles	61 %
"	éosinophiles	4,5 %
"	basophiles	0,5 %
Lymphocytes		21 %
Grands lymphocytes		1 %

Anisocytose et poïkilocytose

Urée sanguine 0,29 g/l.

Le temps de saignement est normal : 3,5

Le temps de coagulation est de 6'.

Le signe du lacet est négatif.

L'albuminurie qui était massive les premiers jours, a disparu le 20 avril.

Le dosage des catécholamines urinaires pendant la période initiale hypertensive a montré un taux d'élimination de 30 µg/24 h. (N1 : 10 à 30 µg/24 h.).

Une ponction biopsique rénale est alors pratiquée : le petit fragment de rein examiné à permis d'étudier six glomérules. Trois d'entre eux peuvent être considérés comme normaux. Les trois autres fortement réduits de volume sont complètement hyalinisés. La fibrose interstitielle est minime. Il existe quelques cylindres hyalins dans les lumières tubulaires, mais la plupart des tubes présentent peu de modifications. Les quelques artérioles visibles sur les préparations ont un aspect en bulbe d'oignon.

L'enfant a été vue par le Professeur ROYER qui pense que l'évolution ultérieure de l'hypertension reste favorable.

C O N C L U S I O N

Il est difficile, devant des aspects cicatriciels aussi avancés, d'imaginer le processus pathologique initial. Mais celui-ci semble avoir définitivement abîmé une proportion assez élevée de glomérules. D'autre part, il n'est pas possible de dire si l'atteinte artériolaire est la sequelle d'une maladie artériolo-capillaire contemporaine de l'affection glomérulaire

ou le témoin de l'hypertension de cet enfant.

L'enfant sort du service le 28 avril 1962. Elle pèse alors 13 Kg 300, mesure 0 m. 88. Le périmètre crânien est de 49 cm. Son développement psychomoteur est satisfaisant.

Octobre 1970

L'enfant est suivie par le médecin traitant et présente actuellement un retard psychomoteur important avec une tension artérielle stabilisée à 12.

Etude des Formes dites curables de syndrôme hémolytique et urémique

A) Etiologie

1) Sexe :

Le syndrôme survient avec la même fréquence, chez les filles et les garçons.

2) Caractères épidémiques :

La littérature nous relate plusieurs cas à caractère endémioépidémique survenus :

-- Dans la région de la Seine, trois enfants ont été atteints successivement au mois de juillet, août et septembre 1966.

-- Dans l'observation n° 3 de MALLET, deux cousins ont été atteints à la même période en 1963.

-- Dans la thèse de GENTIL, le seul hôpital du Havre a observé 10 cas.

-- D'autre part, de nombreux cas ont été observés au Brésil, dans le Caucase et en Thaïlande.

3) Distribution saisonnière :

La maladie survient dans tous les mois de l'année avec prédominance en juin, août et septembre.

4) Age :

La maladie se voit surtout chez le nourrisson. Dans nos trois cas personnels, deux sont observés chez le nourrisson et un chez le grand enfant.

5) Circonstances étiologiques particulières :

Quelques observations méritent d'attirer notre attention, la littérature nous montre deux observations dont la maladie est survenue à la suite des vaccinations DT Coq et DT Polio. Elle survient dans un autre cas à la suite d'injections intra-musculaires de Pénicilline, entraînant une éruption morbilliforme. Une autre fois, elle est observée au cours de la néphrose lipoïdique, traitée par le chloraminophène. Actuellement enfin, on insiste beaucoup sur l'étiologie virale probable de la maladie ; à ce propos l'observation personnelle n° 1 nous montre trois viroses ayant précédé la maladie.

6) Etiopathogénie de la maladie :

Trois hypothèses sont avancées :

- En faveur de l'origine virale :

Certains auteurs ont isolé les virus dans la gorge. D'autres arguments sont tirés dans la littérature du fait de la survenue du syndrome en petites épidémies qui ont été nettes au Havre, en Argentine, dans le nord du Pays de Galles et en Thaïlande.

- En faveur d'une intoxication :

La leucopénie, l'éruption et la survenue par épidémies localisées.

- La Coagulopathie de consommation reproduisant le phénomène expérimental de SHWARZTMAN est proposé, il consiste à reproduire la maladie chez le lapin, en faisant deux injections intraveineuses d'endotoxine bactérienne (gram négatif) , à 24 heures d'intervalle.

B) Etude clinique et biologique :

1) La phase de début

est marquée par l'existence pendant quelques jour de l'un ou l'autre des symptômes suivant, parfois associés :

- fièvre modérée
- signes rhino-pharingés
- toux
- troubles digestifs
- convulsions révélatrices

En fait le début est marqué par une pâleur intense, qui frappe déjà les parents, signe bien souvent retrouvé par l'interrogatoire. Le syndrôme hémolytique et urémique n'est découvert que quelques jours plus tard.

Signes prémonitoires et signes de découverte

du syndrome hémolytique et urémique

N ° Observation	Age	Température	Diarrhée Vomissements	Pâleur	Toux	Signes de découverte du S.H.U.
1 LET.	13 mois	Normale	+	+		Anémie - Purpura thrombopénique. Albuminurie. Urémie.
2 DUF	7 ans	Normale	-	+	+	Anémie - Thrombopénie Albuminurie - Hématurie Urémie.
3 VOY	6 mois	38°5	+	+		Anémie - ecchymoses thrombotiques Hématurie et Urémie.

II) La phase d'état

comporte quatre signes principaux qui sont plus ou moins constants ; nous les étudieront l'un après l'autre ainsi que leur évolution.

1) Le syndrôme hématologique comporte :

a) une anémie hémolytique

elle est constante, son intensité varie entre 1,5 Millions et 3,5 Millions.

La bilirubinémie est augmentée dans certains cas, retrouvée deux fois dans nos observations personnelles.
La réticulocytose est toujours notée.
L'érythroblastose est également observée.
Surtout l'anisocytose et la poïkilocytose (hématies prenant l'aspect d'oursins, de croissants, de poires et de fers de lances), sont pratiquement constantes.
Le fer sérique est augmenté (deux fois sur trois dans nos observations).
La résistance globulaire est légèrement diminuée (deux fois sur trois).
Les Coombs sont toujours négatifs.

L'évolution de déglobulisation se fait par poussées et il est fréquent d'observer, trois, quatre, cinq poussées hémolytiques, qui nécessitent de nombreuses transfusions sanguines.
La réparation de l'anémie se fait en un à trois mois.

Syndrome hémorragique

	Signes Cliniques				Thrombopénie			Temps de saignement	Temps de Coagul.
N° Observ.	Pétéchies	Ecchymoses	Hématurie	Durée en jours	1er jour	Chiffre min.	Durée		
1 LET	+			?	150 000	150 000	1 jour	?	?
2 DUF	0	0	0		60 000	60 000	9 jours	20 mn	Nor[1].
3 VOY		+	+	21	71 000	70 000	6 mois	17 mn	Nor[1].

Anémie Hémolytique

Observ. N°	Hématies en M / mm3		Réticulocytose en %	Anisocytose Poïkilocytose	Bilirubine Totale	Fer sérique	Résistence globulaire	Coombs	Nombre de poussées hémolytiques	Réparation de l'anémie	Hépato Splénomégalie
	1er Chiffre	min.	Chiffre max.	Déformation des G.R.							
1 LET	1,3	1,3	6 %	+	Nle. 10mg%		H.I. 5,4 H.T. 3,2	—	4	30 jrs.	—
2 DUF	3	2,1	6 %	+	36mg%	140g	H.I. 5 H.T. 2,4	—	3	41 jrs.	—
3 VOY	3,2	2	35 %	+	Nle. 12,4mg %	195g	Nle.	—	5	90 jrs.	—

Modification des G.B.

Obs. N°	Variation leucocytaire initiale				leucopénie secondaire	Eosinophile max.
	1er jr.	2ème jr.	3è jr.	Myélocytes		
1 LET	13 400	12 000	16 000	0	—	7 %
2 DUF	15 000	20 000	20 700	+	—	19 %
3 VOY	10 400	8 100	13 400	+	—	7 %

b) Modifications des Globules Blancs : sont constantes.

On observe toujours une leucocytose initiale et la présence de formes jeunes dans le sang périphérique. Ultérieurement surviennent une leucopénie modérée et une éosinophilie, dans certaines observations.

Il n'existe pas d'anticorps antileucocytaires.

c) Syndrôme hémorragique :

- se manifeste par purpura, hématomes et maelena ; ces signes surviennent plus tard que la pâleur et durent peu de temps.

La thrombopénie est constante, varie entre 60 000 et 150 000, elle est en général peu durable.

Le temps de saignement est allongé avec un signe du lacet positif.

d) L'étude de la moëlle osseuse est toujours normale, ne montrant pas d'éléments pathologiques et subissant des signes de régénération.

II) Le syndrome rénal :

a) - L'albuminurie est un signe constant et précoce.

- L'hématurie microscopique ou macroscopique est également constante quoique nous ne

Syndrome Rénal

N° Observ.	Oligurie	Anurie	Oedémes	Hématies		Protéinurie Max.	Urémie		Durée	Fonctions Rénales	
							1er chiffre	Max.		Cléa-rance	Recul
1 LET	—	—				0,16 g/24 h.	2g 94	2g 94	8jrs	17ml/mn	1 mois
2 DUF	—	—		+	+	5,70 g/24 h.	1g 10	2g 17	40jrs	Nle.	2ans1/2
3 VOY	6 jours	48 H	+	+	+	2,40 g/24 h.	2g/1.	2g	45jrs		

l'ayions pas retrouvée dans une de nos observations personnelles.

- L'urémie, en général importante, exceptionnellement absente, est surtout caractéristique par son augmentation très précoce.

- Le syndrome néphrotique, associé au syndrôme hémolytique et urémique a été retrouvé trois fois dans la littérature.

- Les modifications électrolytiques :

L'hyponatémie franche, sans déshydratation, avec une natrémie normale est présente dans un tiers des cas.
La kaliémie et la chlorémie sont abaissées.

b) Evolution :

L'évolution immédiate est souvent marquée par l'insuffisance rénale aiguë avec l'oligo-anurie, accompagnée d'oedèmes.

Dans nos observations personnelles, la diurèse s'est révélée normale dans deux cas.

L'hématurie et l'albuminurie disparaîssent rapidement.

L'urémie se normalise en deux semaines.

Evolution secondaire :

Les fonctions rénale sont étudiées par la clearance glomérulaire de la créatinine et le pouvoir de contration.
Elles sont presque toujours perturbées dans

les mois qui suivent la maladie, ensuite, elles s'améliorent sauf dans les cas où l'insuffisance rénale chronique s'installe.

III) La tension artérielle :

Les variations tensionnelles sont fréquentes au cours du syndrôme hémolytique et urémique. Son étude fait l'objet d'un chapître ultérieur.

IV) Les signes neurologiques :

a) - Les signes neurologiques survenant pendant la phase aiguë peuvent être classés en deux groupes,

- Dans le premier groupe, les signes neurologiques surviennent le premier jour, en même temps que d'autres symptômes très graves qui peuvent à eux seuls entraîner des convulsions, (anurie, hypertension, signes hémorragiques, hyperhydratation) et on ne peut savoir s'ils sont dûs ou s'ils constituent une manifestation propre de la maladie.

- Dans le deuxième groupe, les signes neurologiques apparaissent plus spécifiques, comme dans notre observation n° 3, il s'agit d'hémiplégie gauche régressive et de convulsions s'accompagnant d'anomalies lentes et diffuses à l'électro-encéphalogramme.

b) - Les signes neurologiques ultérieurs, survenant après un temps de latence plus ou moins marqué par rapport à l'épisode aigü.
On observe des convulsions et des malaises faits de

pâleur, de cyanose et d'enraidissement des extrémités avec perte de connaissance.

Dans une de nos observations personnelles, nous avons remarqué au 35ème jour du début de la maladie, la survenue d'une hémiplégie droite, une paralysie faciale droite et un strabisme interne gauche, suivis de coma ; ces signes ont disparu au bout d'une semaine, sauf la paralysie motrice oculaire externe gauche qui persiste définitivement.

C) Evolution d'ensemble de la maladie :

1) Evolution immédiate :

L'amélioration dans les formes bénignes est rapide, survenant à la deuxième semaine de la maladie ; elle porte sur la diurèse qui augmente et les oedèmes qui fondent, l'urée sanguine amorce une courbe descendante.
L'albuminurie et l'hématurie diminuent ; par contre, l'hémolyse continue en dépit des transfusions.

Les plaquettes augmentent rapidement.

Dans les formes graves avec poussées hypertensive et signes neurologiques, l'amélioration de l'état général survient plus tardivement.

2) Evolution ultérieure :

Elle doit être suivie régulièrement en raison de la survenue possible de :

- l'insuffisance rénale chronique
- de sequelles neurologiques

Symptômes observés dans le S. H. U.

				Signes Rénaux					Signes Neurologiques.	H.T.A.
N° Observ.	Anémie hémolytique.	Purpura	Thrombopénie	A	O	Urémie	Hém.	Alb.		
1 LET.	+	+	+	-		+		+		
2 DUF.	+		+			+	+	+		
3 VOY.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- et surtout de l'hypertension artérielle qui invite à réserver le pronostic à long terme.

D) Traitement :

Le traitement comporte des transfusions sanguines, des exanguino-transfusions, de l'héparine et des corticoïdes.

a) Transfusions sanguines :

de sang frais, isogroupe, visent à reparer l'anémie et la thrombopénie. Elles sont indispensables pour surmonter les poussées de déglobulisation. Certains auteurs préconisent des transfusions de sang déplasmatisé.

b) Héparinothérapie :

c'est en 1947, que SURGER suggère l'utilisation de l'héparine dans la maladie de MOSCHCOWITZ.
L'héparinothérapie est fondée sur l'hypothèse de formation de thrombus intra-artériolo-capillaires par coagulopathie.

La posologie théorique est de 200 mg/m2 ou de 10 mg par kilogramme et par 24 heures. Traitement à instituer et à poursuivre au delà du début de l'amélioration clinique. Il peut être prolongé plusieurs semaines.

c) Les corticoïdes :

sont utilisés sous forme de Prednisone,

2 à 3 mg/Kg/jour, ou d'hémisuccinate d'hydrocortisone, 10 à 20 mg/24 heures.

d) Enfin, il faut insister une réanimation correcte et une surveillance régulière surtout au cours de l'anurie.

Evolution et Traitement

N° Obsv.	Age	Syndrome Hématologique.				Syndrome Rénal					H.T.A.		Syndrome Rénal		Traitement			Recul
		Nombre de poussées	Durée de réparation de l'anémie	Durée du Synd. hémorragique	Durée Thrombopénie	Durée Oligurie	Durée Anurie	Durée Urémie	Durée Protéinurie	Durée Hématurie	Pendant S.H.U.	Retardé	Pendant S.H.U.	Retardé	Transfusion	Héparine	Corticoïdes	
1 LET	13mois	4	30j.	?	1 j.			8j.	6j.						+	+	+	1 an
2 DUF	7ans	3	41j		9 j.			40j.	9j	40j.	+				+	0		2ans1/
3 VOY	6mois	5	90j.	21j.	6mois	6j.	48H	45j.	3mois 1/2	4mois	+	+	+	+	+			10ans

Etude de l'hypertension artérielle

Nous voudrions isoler et insister sur le problème de l'hypertension artérielle au cours du syndrôme hémolytique et urémique.

Une vue, sans doute incomplète, de la littérature nous permet de retrouver 19 cas d'hypertension artérielle.

Deux chapîtres doivent être envisagés :

I) Hypertension artérielle précoce (7 cas).

Survenant dans les premiers jours de la maladie, hypertension importante ou non, qui ne semble pas avoir été cause de mort mais, a entraîné d'autres troubles tels que : convulsions, oedème pulmonaire et insuffisance cardiaque.

Nos deux cas personnels ont été régressifs sans traitement hypotenseur.

Cette hypertension nous semble être liée directement à la survenue d'une anurie, d'où hyperhydratation, ceci, d'autant plus qu'elle disparaît lorsque la diurèse s'installe.

II) Hypertension secondaire ou tardive.

Nous l'avons retrouvée dans 12 cas :

- 3 de ROYER : - 2 cas où l'hypertension est apparue au début de la phase précoce et continue à évoluer, ont nécessité

un traitement hypotenseur.

- 1 cas, où elle est apparue secondairement, 17 mois après le début et a cédé au traitement hypotenseur poursuivi pendant quatre ans.

- 1 cas de KAPLAN :
  - L'hypertension est apparue un an après la maladie.

- 1 cas de WHINNEY .
  - L'hypertension est apparue au début de la maladie.

- 3 cas de GIANANTONIO :
  où, survenant au début de la maladie, l'hypertension évolue en deux temps, contemporaine, à la phase aiguë, une insuffisance rénale dans un cas, une insuffisance cardiaque dans le second cas.

- 1 cas de CHAPTAL :
  - L'hypertension artérielle s'est manifestée 70 jours après le début de la maladie et a cédé aux hypotenseurs.

- 1 cas de PIEL :
  - où elle est survenue au 4ème jour de la maladie et a évolué d'un seul tenant.
    Au cours de l'évolution, on a pu

noter des troubles neurologiques et une insuffisance rénale.
Elle persiste malgré le traitement.

- 1 cas d'OELSNITZ .
  - L'hypertension a été remarquée 28 mois après la maladie, sans que nous puissions en préciser la date de début.

- 1 cas personnel :
  Deux semaines après le début de la maladie, l'hypertension artérielle apparaît, d'emblée sévère, accompagnée d'anurie.
  Trois semaines après, surviennent les signes neurologiques.
  L'hypertension évolue ensuite variablement réagissant plus ou moins bien au traitement hypotenseur.
  Après un recul de 10 ans, il persiste une hypertension modérée.

III) Traitement de l'hypertension :

- d'une poussée aiguë d'hypertension ou d'hypertension de phase précoce :
  - restriction des liquides ++
  - régime sans sel.

- médicamenteux, en dehors des poussées aiguës :
  - Réserpine : posologie moyenne 1/4 de

comprimé de 0,25 mg, quatre fois par jour, à réajuster selon la tension et l'individu.

- Népressol :
  dose initiale faible (1/8 de comprimé à 25 mg, quatre fois par jour), augmentée progressivement en 2 ou 3 semaines jusqu'à la dose optimum individuelle.

Pathogénie de cette hypertension artérielle

I) L'hypertension artérielle précoce est liée à la surcharge hydrique avec formation d'oedèmes et anurie.

II) L'hypertension tardive est dûe à l'atteinte rénale.

La biopsie faite dans ces cas montre en effet une atteinte glomérulaire importante intéressant plus de 50 % des glomérules.

Il existe une corrélation certaine entre l'hypertension prolongée et le degré d'atteinte vasculaire, puisque les lésions artériolaires les plus sévères ont été constatées chez les malades ayant présenté une hypertension artérielle prolongée.

Par contre, il n'existe pas de différence de modification tensionnelle entre les formes dites curables et les formes mortelles. (ROYER, HABIB).
Les lésions rénales sont fixées, acquises d'emblée.

En conclusion :

Une surveillance prolongée dans les formes dites curables est indispensable, surtout lorsqu'une biopsie rénale n'a pu être faite.
L'apparition d'une hypertension artérielle traduit une atteinte rénale profonde et l'évolution vers la mort dans des délais variables, parfois très longs (observation

personnelle n° 3).

Ceci n'a pas qu'une incidence théorique puisque ces sujets seraient susceptibles de bénéficier d'une dialyse chronique et d'une greffe rénale.

Conclusion

A propos de trois observations personnelles, l'étude des formes dites curables du syndrome hémolytique et urémique est reprise, se traduisant :

- à la phase de début, par des signes digestifs et respiratoires banaux.

- à la phase d'état, par une association de quatre syndrômes essentiels :

  1) syndrôme hématologique
     - marqué par une anémie hémolytique intense, un purpura thrombopénique, une leucocytose suivie de leucopénie.

  2) syndrôme rénal
     - groupant hématurie, protéinurie, urémie et oligurie.

  3) syndrôme hypertensif
     - inconstant, survenant après un délai variable.

  4) syndrôme neurologique
     - se traduisant par des convulsions, un coma et une hémiplégie.

L'évolution a été favorable dans l'immédiat, dans nos trois observations.

Nous avons plus particulièrement insisté sur le problème de l'hypertension artérielle retrouvée dans deux de nos

trois observations, hypertension qui peut être .

- très précoce,

  survenant dans les premiers jours, dûe, semble-t-il à la rétention hydrique, d'autant plus qu'elle se rencontre essentiellement dans les formes anuriques et disparaît en quelques jours.

- secondaire ou tardive,

  aboutissant quelquefois à une hypertension artérielle grave, survenant le plus vraisemblablement après un intervalle libre par rapport à la poussée aiguë.

  Elle traduit une atteinte rénale importante et, le pronostic paraît sévère bien que, dans certaines observations, elle ait cédé au traitement hypotenseur.

B I B L I O G R A P H I E

1. AHERNE (W.A.)
"The Burr red cell and azotaemia".
- J. Clin., Path. 1957, 10, 252

2. ALLISON (A.C.)
"Acute hémolitic anemia with distortion and fragmentation of erythrocytes in children".
- Brit. J. Haematol., 1957, 3, 1.

3. BACHELLERIE (A.)
"Contribution à l'étude de la microangiopathie thrombotique à forme rénale du nourrisson".
(A propos de deux observations).
- Thèse Marseille, 1966.

4. BARNARD (P.J.), KIBEL (M.)
"The haemolytic-uraemic syndrome of infancy and chilhood. Report of eleven cases".
- Cent. Afr. J. Med., 1965, 11, 4

5. BARTMAN (J.), JACQUES (M.), DUSTIN (P.Jr.)
"Anémie hémolytique, purpura thrombopénique et néphropathie aiguë chez un nourrisson. Etude au microscope électronique des lésions rénales".
- Rev. Belge Path. Med. Exp., 1964, 30, 5.

6. BELUSA (M.)
"Syndrome of hemalytic anemia, thrombopenia, nephropathy".
- Cesk Pediat., 1964, 19, 181.

7. BERHEIM (M.), COURBE (R.), BETHENOD (M.)
"La périartérite noueuse chez l'enfant. Son traitement par ma Nimaquine.
Sem. Hôp. Paris (Ann. de Pédiatrie), 1962, 9, 387.

8 BERNSTOCK (M.), HIRSON (C.)
"Thrombotic thrombocytopenic purpura. Remission on treatment with heparin".
- Lancet, 1960, 1, 28.

9. BERTAUT (T.)
"Contribution à l'étude des néphro-anémies du nourrisson".
- Thèse, Paris, 1957, n° 82

10. BLECHMAN (M.)
"Glomérulonéphrite aiguë avec urémie progressive, chez un nourrisson, double décapsulation rénale, exanguino-transfusion, guérison".
- Arch. Fr. Pédia., 1950, 7, 533.

11. BOBIN (A.), CHABASSOL (C.), DE BUIX, FISHRER (A.), MICHEL (C.), PIGOURY (L.)
"Syndrome hémorragique thrombotique thrombocytopénique du chien en Tunisie".
- Société de Pathologie Comparée, Paris, 10 octobre 1961.

12. BORNSTEIM (B.), BOSS (J.M.), GASFER (J.)
"Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of a case presenting as a chronic homological disorder and characterized by unusual histological finding.
- J. Clin. Pathol., 1960, 13, 124.

13. BOUISSOU (H.), FABRE (J.), FAMILLIADES (J.), REGNIER (Cl.)
"Les néphro-anémies, étude anatomo-pathologique. Rapports avec la maladie de Moschowitz et la nécrose corticale".
- Presse Med., 1963, 5, 233.

14. BOUISSOU (H.), COUDERC (P.), FABRE (J.), REGNIER (Cl.) LAPLANCHE (A.M.) et BERNARD (Y.)
"Etude anatomo-clinique d'une observation de néphro-anémie curable de l'enfant".
- Pédiatrie, 1965, 20, 476.

15. BOUISSOU (H.), FABRE (J.), COUDERC (P.), REGNIER (Cl.) MARTIN (H.)
"Etude ultra-microscopique du syndrome néphro-anémique idiopathique".
- Ann. Anat. Path., 1966, 11, 19.

16. BROTHIER (G.)
"Maladie de Moschcowitz chez l'enfant. Discussion nosologique à propos de 5 observations de syndrome néphro-anémique avec thrombocytopénie".
- Thèse, Clermont-Ferrand, 1964, n° 44

17. BUHLER (Mme)
"Contribution à l'étude des syndromes néphro-hémolytiques"
- Thèse Paris, 1952, n° 418.

18. BURKE (H.A.), HARTMANN (R.C.)
"Purpura thrombotique thrombocytopénique".
- Arch. Intern. Méd., 1959, 103, 105.

19. BUKOWSKI (M.J.), KOBLENZER (P.J.)
"Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of a case with unusualfeatures of hypofibrinogenia and leucopenia".
- J. Pediat., 1962, 60, 84.

20. CAHALANE (S.F.), HORN (R.C.)
"Thrombotic thrombocytopenic purpura of long duration"
- Amer J. Med., 1959, 27, 333.

21. CAMPBEL (S.), CARRE (I J.)
-"Fatal haemolytic uraemic syndrome and idiopathic hyperlipaemia in monozygotic twins".
Arch. Dis. Child., 1965, 40, 654.

22. CHAPTAL (J.), JEAN (R.), PAGES (A.), HABIB (R.), DOSSA (D.), DUMAS (R.)
-"Formes curables de la microangiopathie thrombotique rénale de l'enfant. Etude anatomo-clinique de 4 observations".
Arch Fr. Péd., 1966, 23, 275.

23. CHRISTIAENS (L.), FARRIAUX (J.P.), FONTAINE (G.), WALBAUM (R.)
-"La microangiopathie thrombotique. Une observation chez un garçon de 13 ans 1/2".
Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 2441.

24. CORRIGAN (J.J.), ALBIDGAARD (C.F.), VANDERHEIDEN (J.F.) SCHULMAN (I.)
-"Quantitative aspects of blood coagulation in the generalized Shwartzman reaction".
Pediat. Res., 1967, 1, 39.

25 COURTECUISSE (V.), HABIB (R.), MONNIER (C.)
-"Non-lethal hemolytic and uremic syndromes in children. An electron microscope study of renal biopsies from 6 cases".
A paraître

26. DARIDON (F.)
-"La microangiopathie thrombotique. A propos d'une forme d'évolution favorable".
Thèse Paris 1962, n° 1111

27. DEBRE (R.), MOZZICONACCI (P.), BRISSAUD (H.E.), LEGRUE (G.), HABIB (R.)
-"Purpura thrombopénique et néphropathie".
Arch. Fr. Pédiat., 1958, 15, 289

28. DELOUX (J.)
-"Contribution à l'étude du purpura thrombocytopénique thrombotique".
Thèse Paris, 1961.

29. DESMIT (E.M.), HART (H.Ch.), HELLEMAN (P.W.), TIDOENS (H.A.N.M.)
-"Heparin treatment in a patient with haemolytic uraemic syndrome".
Excerpta Med. int. cong., n° 103. Proc. 2nd Conf. Eur. Dialysis and transplant association., Sept. 1965, New-castle-upon-Tyne.

30. DOLNITZ (M.), COIGNET (J.), HEBREARD (J.), LESTRADE (P.) BACHELLERIE (A.), UNAL (D.), COTTE (G.)
-"2 cas de néphro-anémie du nourrisson à évolution favorable avec étude histologique in microscopie optique et électronique".
Arch. Fr. Péd., 1967, 24, 106.

31. DORANTES (S.), SOTO (R.), ESPANZA (H.), CASTREJON (O.)
-"Purpura thrombocytopenia thrombotica".
Bol. Med. Hosp. Infant. Mexico, 1960, 17, 199.

32. DREYFUS (B.)
-"Purpura thrombotique thrombocytopénique (Syndrome de Moschcowitz), précédé pendant deux ans par des accidents neurologiques répétés et régressifs. Remarques sur les formes prolongées de la maladie et sur la valeur de la poïkilocytose".
Rev. Fr. d'Etudes cliniques et biologiques, 1958, 3, 1062

33. FARBER (S.), VAWTER (G.F.)
-"Clinical pathological Conference. The children's hospital medical Center Boston, Mass"
J Pediat , 1966, 69, 689.

34. FELDMANN (J.D.), MARDINEZ (M.R.), UNANUE (E.R.) and CUTTING (H.)
-"The vascular pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura. An immunohistochemical and ultrastructural study".
Lab Investig. 1966, 15, 927-946.

35. FINESTONE (A G), LAURENCE (J W)
-"Thrombotic thrombocytopenic purpura.
Arch. Intern. Med., 1961, 107, 5, 750

36. FRICK (P.G.), HITZIG (W H)
-"Simultaneous thrombotic thrombocytopenic purpura and agammaglobulinemie.
Lancet, 1960, 2, 7, 165, 1401-1402

37. GASSER (C.), GAUTIER (E.) and STECK (A.)
-"Hämolytisch-urämische syndrome bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anamien".
Schweiz med. Wsch. 1955, 85, 905-909.

38. GENTIL (M.)
-"A propos de 10 cas d'anémie hémolytique du nourrisson avec syndrome rénal observés dans un service de médecine infantile de l'hôpital du Havre".
Thèse Paris, 1957, 1064.

39. GIANANTONIO (C.A.)
-"Acute renal failure in infancy and childhood. Clinical course and treatment of 41 patients".
J. Pediat , 1962, 61, 660

40. GIANANTONIO (C.A.), VITACCO (M.), MENDILAHARZU (P.) RUTTY (A.), MENDILAHARZU (J.)
J. Pediat., 1964, 64, 479.

41. GIANANTONIO (C.A.), VITACCO (M.), MENDILAHARZU (J.)
-"The hemolytic-uremic syndrome".
Abst. Intern. Cong. Nephrrology, 1966, Sept. 25-30, Washington D.C., vol. 1, p. 36.

42. GIGUENS (W.), GAROFOLA (O.), LORENZO y de BARRETA (J.) TEMESIO (N.), VILA VIDAL (P.)
-"Sindromo de anemia hemolitica con fragmentacion globular y nefropatia".
Arch. Pediat. Uruguay, 1963, 34, 701.

43. GRIFFITHS (J.), IRVING (K.G.)
-"Haemolytic-uraemic syndrome in infancy".
Arch. Dis. Child., 1961, 36, 500.

44. GRUMBACH (R.), DRAPEAU (P.) et BORALEVI (Cl.)
-"Néphro-anémie thrombopénique aiguë (forme particulière de maladie de Moschcowitz). Etude d'une biopsie rénale.
Arch. Fr. de Pédiatrie, 1960, 12, 1333.

45. HABIB (R.), MATHIEU (M.), ROYER (P.)
-"Maladie thrombotique artériolocapillaire du rein chez l'enfant".
Rev. Fr. et Clin. Biol. 1958, 3, 891

46. HABIB (R.), MATHIEU (H.), ROYER (P.)
-"Le syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant".
Néphron, 1967.

47. HITZIG (W.H.)
-"Phénomène de Sanarelli-Shwartzman lors du syndrome par manque d'anti-corps".
Med. Hyg., 1963, 620, 1106.

-"Therapie mit antikoagulantien in der Pädiatrie".
Helvetica Paed. Acta, 1964, 19, 213.

48. HASKIMOTO (N.), KIRUCHI (N.)
-"Two autopsy cases of thrombotic thrombocytopenic purpura".
Hematol. Sos., 1961, 11, X, 137.

49. HILL (J.M.), LOEB (E.)
-"Massive hormonal therapy and splenectomy in acite thrombotic thrombocytopenic purpura".
Report of three cases with one eight years cure.
J.A.M.A., 1960, 173, 778.

50. JAMES (B.), MAC WHIMMEY (Jr James), PACKER (T.), MILLER (Gerald) and GREENDYKE (Robert M.)
-"Thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood.
Blood, 19, 181, 1962.

51. JAMMET (M.L.)
-"Communication personnelle".

52. JAVETT (S.N.), SENIOR (B.)
-"Syndrome of hemolysis, thrombopenia and nephropathy in infancy".
Pediatrics, 1962, Fév., 209.

53. JOUS (K.S.), SINI (M.), SMITH.
-"Thrombotic microangiopathy presenting as a psychiatric problem".
Brit. Med. J., 1961, 1, 5236, 1359.

54. KAPLAN (M.), GRUMBACH (R.), DRAPEAU (P.)
-"Néphro-anémie thrombopénique aiguë. Etude d'une forme curable avec biopsie rénale.
Sem. Hôp. Paris, 1961, 98, 3572.

55. KAYE.
-"L'anémie associée aux néphropathies".
Clin. Med., 1958, 65, 12, 1143.

56. KIBEL (M.A.), BARNARD (P.J.)
-" TReatment of acute haemolytic syndrome with heparin".
Lancet, 1964, 2 259.

57. KUNZER (W.), AALAM (F.)
-"Treatment of the acute haemolytic-uraemic syndrome with heparin".
Lancet, 1964, 1, 1106.

58. LANVIK (J.O.)
-"Acute glomerulonephritis with hemolytic anemia in infants (report of three fatal cases).
Pediatries, 1962, 29, 224.

59. LEIKIN (S.L.)
-"Syndrome of nephropathy, hemolysis and thrombocytopenia".
Pediat. Clin. North America, 1964, XI, 675.

60. LIEBERMAN (E.), HEUSER (E.), DONNELL (G.N.), LANDING (B.) HAMMOND (G.D.)
-"Haemolytic-uraemic syndrome clinical and pathological considerations".
N.E.J.M., 1966, 275, 227-236.

61. LOCK (S.P.), DORMANDY (K.N.)
-"Red cell fragmentation syndrome. A condition of multiple etiology".
Lancet, 1961, 1, 1020.

62. LORBER (J.), EMERY (J.)
-"Thrombotic, thrombocytopenic purpura".
Prec. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 301-303.

63. MAC FARLANE
-"Haemolytic anaemia associated with acute renal damage in infancy".
Arch. Dis. Child., 1958, 33, 181.

64. MAC KAY (D.G.)
-"Blood coagulation and the generalized Shwartzman reaction".
"Diffuse intravascular clotting "Transaction of the conference held under the auspices of the Intern. Com. on hemostasis and thrombosis.
St. Moritz, Switzerland sep. 65, 1 volume 1966, Ed F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart.

65. MAC LEAN (M.M.), JONES (C.H.), SUTHERLAND (D.A.)
-"Haemolytic-uraemic syndrome".
Aexh. Dis. Child., 1966, 41, 76

66. MAC QUIGGAN, OLIVER (W.S.), LITTLER ELISWORTH (R.) CERNY (J.C.)
-"Hemolytic uremic syndrome".
J. Amer. Med. Ass., 1962, 191, 787.

67. MAC WHINNEY (J.B.), MACKER (J.T.), MILLER (G.), GREEN-DYKE (R.M.)
-"Thrombotic thrombocytopenic purpura un childhood".
Blood, 1962, 19, 181.

68. MALLET (R.), RIBIERRE (M.), BONNENFANT (F.), REYROLLE (L.), LABRUNE (B.) et SAINT-MARTIN (J.)
-"Microangiopathie et syndrome néphro-anémique curable du nourrisson. A propos de 5 cas".
Ann. Pédiat., 1966, 61, 2661-2670.

69. MALLET et LA BRUNE
-"Syndrome néphro-anémique curable de nourrisson".
Revue du praticien 1.11.68.

70. MARCEL (J.E.), DEROME (H.), CACOLYRIS (T.), ROUDIER (R.)
-"Nephropathie hématurique anurique chez un nourrisson. Exanguinotransfusion, ponction biopsie rénale. Guérison".
J. Urol. Néphrol., 1960, 66, 184.

71. MARIE (J.), LEVEQUE (B.), HABIB (R.), COURTECUISSE (V.) DESBOIS (J.C.) et DESBAUCHEZ (C.)
-"Syndrome hémolytique et urémique et syndrome néphrotique idiopathique. Association chez un enfant de 7 ans".
A paraître.

72. MARTIN (H.)
-"Contribution à l'étude des néphro-anémies de l'enfant".
Thèse Grenoble, 1966, 3.

73. MATHIEU (H.) et HABIB (R.)
-"Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant".
Revue du Praticien, 1 sept. 1970, 3402.

74. MATHIEU (H.)
-"La maladie thrombotique artériolo-capillaire du rien. Essai d'isolement d'un type anatomo-clinique de néphropathie aiguë, avec anémie hémolytique et éventuel purpura thrombopénique".
Thèse Paris, 1958, 819.

75. MERITT (O.), ALCORN (J.) and EDWARD (J.) FADELL
-"A note on the ante-mortem histologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura".
Amer. J. Clin. Pathol. 1961, 35, 5461.

76. MILLIEZ (P.)
-"Rôle des reins dans le déclenchement et la permanence de l'hypertension artérielle".
Revue Fr. d'Etudes Clin. et Biol., 1961, 6, 641.

77. MOORE (R.D.), SCHOENBERG (M.D.)
-"A polysaccharise component in the vascular lesions of thrombotic thrombocytopenic purpura".
Blood, 1960, 15, 511.

78. MOORHEAD (J.F.) and al.
-"Haemodialysis of 3 children and one infant with a haemolytic uraemic syndrome".
Lancet, 1965, 1, 570.

79. MONGEAU (J.C.)
-"Communication personnelle".
Montréal, Hôpital Ste Justine.

80. MONNENS (L.), RETERA (R.J.M.)
-"Varienten van Het hemolytisch-uremisch syndroom bijkinderen".
Maandschrift voor kindergeneskunde, p. 205

81. MOSCHCOWITZ (E.)
-"An acute febrile pleichromic anemia with hyalin thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease".
Arch. Intern. Med. 1925, 36, 89.

82. MOTA-HERNANDEZ (F.), GORDILLO (G.)
-"Microangiopathia thrombotica renal".
Boletin Med. Hosp. Infant. Mexico, 1964, 21,691.

83. MOZZICONACCI (P.), DREYFUS (B.), ATTAL (C.), GIRARD (F.) RAYNAUD (E.E.)
-"Intérêt des modifications morphologiques des hématies au cours des anémies hémolytiques avec néphropathie hématurique".
Sem. Hôp. (Ann. Péd.), 1958, 34, 2812.

84. MULLER et col.
-"Coagulation diffuse".
Presse médicale du 29.11.69.

85. O CONNEL (E.J.), MAUSER (S.W.), MILLS (S.D.)
-"The hemolytic-uremic syndrome of infancy"
Clin. Pédiat., 1965, 4, 174-177.

86. PANAYOTOPOULOS (E.), ZURUKZOGLU (W.)
-"Etude d'un cas atypique de purpura thrombotique thrombocytopénique se trouvant en régression après splénectomie".
-"Le sang, 1959, 30, 847.

87. PAPPAS (G.D.), ROSS (M.H.), THOMAS (L.)
-"Studies on the generalized Shwartzman reaction. VIII. The appearance by electron microscopy of intravascular fibrinoïd in the glomerular capillaries during the reaction".
J. Exp. Med. 1958, 107, 333-340.

88. PIEL (C.F.), PHIBBS (R.H.)
-" The hemolytic-uremic syndrome".
Ped. Clin. of North Amer. 1966, 13, 295.

89. RAMON-GUERRA (A.V.), LORENZOY de IBARRETA (J.), TEMESIO N.
-"Syndromos hemolitico-uremicos luego de vacunacion triple (difteria, pertussis, tetanos)".
Aech. Pediat. Uruguay, 1965, 36, 26.

90. RAYNAUD (E.J.), WILLEMIN-CLOG (L.), MENUT (G.) de LAGUILLAUMIE (B.), FRANCOIS (P.) et PASSEMARD (N.)
-"A propos de 5 observations de syndromes néphro-anémique".
Pédiat., 1964, 20, 5, 599-602.

91. ROBINSON (M.J.), ORCHARD (N.P.), EDEN (A.R.)
-"Thrombotic microangiopathie haemolytic anaemia".
Arch. Dis. Child., 1958, 33, 520.

92. ROSENTHAL (D.), SCHWARTZ (H.C.), JAFFE (S.J.), KRETCHMER (N.)
-"The syndrome of hemolytic anemia, thrombocytopenia and uremia".
Amer. J. Dis. Child., 1962, 104, 5, 473.

93. REGNIER (Cl;) et BOUISSON (H.)
-"Application et résultats de la microscopie électronique en néphrologie infantile. (Etude de 81 prélèvements par ponction-biopsie percutanée)
Presse médicale, 1962, 9, 441.

94. ROSELLO (S.), SMITH (N.) and AREY (J.B.)
-"Presentation of a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura". Clinical Conference St. Christopher, Hospital Philadelphia.
J. Pediat., 44, 218, 1959.

95. ROYER MATHIEU HABIB.
-"Syndrome hémolytique et urémique"
Annales F. Péd. 1969, n° 4

96. ROYER (P.), HABIB (R.), MATHIEU (H.)
-"La microangiopathie du rein chez l'enfant".
Ann. Péd., 1960, 16, 104, (Sem. Hôp. 1960, 36, 572)

97. ROYER (P.), HABIB (R.), MATHIEU (H.)
-"Problèmes actuels de néphréologie infantile".
1 vol. 1963, Flammarion Ed. Paris.

98. ROYER (P.)
-"La maladie de Moschcowitz chez l'enfant".
Actualités Pédiatriques, 1961, 3, 133.

-"Le rein du purpura thrombotique thrombocytopénique et des syndromes voisins.
Act. Néphrologiques de l'hôpital Necker, 1962, 141.

99. SANSONE (G.), BUFFONI (L.), ROSSO (C)
-"Anemoa emolitica microangiopatica thrombosante" (syndrome de Moschcowitz) nel bambino. Contributo clinico, ematologico et anatomo-istologico.
Pathologica, 1960, 1 vol., Perganon, éd., London

100. SHINTON (N.K.), GALPINE (J.F.), KENDALL (A.C.), WILLIAMS (H.P.)
-"Haemolytic anaemia with acute renal disease".
Arch. Dis. Child., 1964, 39, 455.

101. SHUMWAY (C.N.), MILLER (G.)
-"An unusual syndrome of hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura and renal disease".
Blood, 1957, 12, 1045.

102. SHUMWAY (C.N.), TERPLAIN (K.L.)
-"Hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal disease in childhood. The hemolytic uremic syndrome".
Pediat. Clin. North. Amer., 1964, 11, 577.

103. SMOROWINTSEV, CHUDATOV, CHURILOV
-"Hemorragic nephrose". Nephritis.
1960. 1 vol., Perganon, éd., London.

104. STENGEL (J.)
-"Contribution à l'étude du syndrome de Gasser".
Thèse Paris, 1960, 855.

105. STICKLER (G.B.), HAGGE (W.), BURKE (E.C.), HOLLEY (K.E.)
-"Hemolytic-uremic syndrome in 2 siblings".
Abstracts Intern. Congr. Nephrology, Sep. 1966,
Washington, D.C. vol. 11, p. 279.

106. SWAIMAN (K.), SCHAFFHAUSEN (M.), KRIVIT (W.)
-"Thrombotic thrombocytopenic purpura".
J. Pediat., 1962, 60, 823.

107. SYMMERS (W. St. C)
-"On the differential diagnosis of thrombotic microangiopathy in endometrial curettings.
J. Clin. Pathol., 1959, 12, 557.

108. SYMMERS (W.St. C.)
-"Generalised cytomegalic inclusion body diseases associated with pneumocystis pneumonica in adulte. A report of three cases with Wegener's granulomatosis thrombotic purpura an Hodgkin's disease as predisposing conditions.
J. Clin. Pathol., 1960, 13, 1.

109. TROELSTRA (J.A.), VISSER (H.K.A.), Van ZEIJST (J.A.M.)
-"Het hemolytisch-uremisch syndrom bij kinderen".
Nde. T. Geneesk, 1965, 109, 11, 51.

110. Van DAELE (P.), MORAUX (L.)
-"Thrombotic thrombopenic purpura (Moschcowitz disease) curable in an infant".
Scalpel, 1962, 115, 103-108.

111. VASSALLI (P.), SIMON (G.), ROUILLER (C.)
-"Electron microscopie study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation".
Am. Journ. Pathol., 1963, 43, 579-617.

112. VILDOSOLA (J.), BRAVO (I.), EMPARANZA DEL (S.E.)
-"Sindrome hemolitico-uremico in la infancia".
Pediatria, 1962, 5, 292.

113. WIJFFELS (J.C.H.M.), MOCHTAR (I.A.), BOEN (S.T.), MULDER (E.), TEGELAERS (W.H.)
-"The hemolytic uremic : new biochemical observations and a hypothesis".
Abstr. Intern. Cong. Néphrology, Washington, DC. Sept. 1966, vol. 11, p. 297.

114. ZAJICKE (M.), PELICAN (L.)
-"Haemolytic anemic syndrome".
Gesk Pediat., 1959, 14, 504.

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :
Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie
Ce CAEN :